INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N°07-2024

Abril,2024

Palbociclib en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino

Red Nacional de Evaluación de Tecnología en Salud - RENETSA

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente Ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Encargado
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de Centro de Evaluación de Tecnología en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

José Alfredo Zavala Loayza. Equipo metodológico de la ETS-EMC). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.
Stefanny Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Karen Huamán Sánchez. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:
https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). Palbociclib en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino. Elaborado por José Alfredo Zavala Loayza, Stefanny Huamán Camacho. Lima: Centro de Evaluación de Tecnología en Salud. Instituto Nacional de Salud, abril de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº 07-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS 7
MENSAJES CLAVE 8
RESUMEN EJECUTIVO 9
I INTRODUCCIÓN 14
I.1 Cuadro clínico 14
I.2 Tecnología sanitaria 14
I.3 Justificación de la evaluación 16
II OBJETIVOS 16
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC 16
III.1 Formulación de pregunta PICO 16
III.2 Graduación de los desenlaces 17
IV METODOLOGÍA 18
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) 18
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 21
IV.3 Recursos necesarios (Costos) 21
IV.4 Costo-efectividad 23
IV.5 Identificación de la evidencia para carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. 24
V RESULTADOS 24
V.2 NECESIDAD CLÍNICA 24
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 25
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA 32
V.5 BALANCE DE EFECTOS 32
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN 33
V.7 EQUIDAD 34
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) 34
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD (por completar) 35
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS (por completar) . 35
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 36
VIII CONCLUSIONES (por completar) 37
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC (por completar) 38
X DECLARACIÓN DE INTERESES (por completar) 38

XI FINANCIAMIENTO 38
XII REFERENCIAS 39
XIII ANEXOS 41

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVISA	Años de vida saludables perdidos
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades
CDK	Del inglés, *Cyclin-dependent kinases*
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Del inglés, *cost of illness*.
CATPREC	Catálogo de Precios
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	*Evidence to decision* (Marco de la evidencia para la decisión/recomendación)
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GLOBOCAN	Del inglés, *Global Cancer Observatory*
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HER2-	Del inglés, *Human epidermal growth factor receptor 2*
HR	Del inglés, *hazard ratio*
HR+	Del inglés, *hormone receptor positive*
IC	Intervalo de confianza
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
PAL + FUL	Palbociclib más fulvestrant
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RIB + FUL	Ribociclib más fulvestrant
RoB	Del inglés, *Risk of Bias*
RON	Red Oncológica Nacional

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del comité farmacoterapéutico del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

- El cáncer de mama es un problema de salud pública en Perú debido a su frecuencia (7,797 casos nuevos en 2022), mortalidad (1,951 muertes en 2022) y carga de enfermedad (163.86 años de vida ajustado por discapacidad y 8.44 años vividos con discapacidad por cada 100,000 pacientes).

- El palbociclib es un inhibidor de las cinasas dependiente de ciclinas (CDK) 4 y 6, las cuales participan en la multiplicación celular y se encuentran con frecuencia en cantidades altas en los tumores mamarios malignos que producen receptores hormonales. El fulvestrant es un antagonista competitivo de la unión de estrógenos impidiendo su unión al receptor de estrógenos en las células cancerosas.

- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino; **I:** Palbociclib más fulvestrant (PAL + FUL); **C:** Ribociclib más fulvestrant (RIB + FUL); **O:** Críticos: sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios.

- Los resultados sobre la eficacia y seguridad de la tecnología a evaluar procedieron de un estudio de comparación indirecta (*indirect matched adjusted comparison*).

- La evidencia disponible sobre la eficacia de PAL + FUL, comparado con RIB + FUL, tuvo certeza de evidencia muy baja. En otras palabras, es muy probable que el valor real de los resultados de eficacia (sobrevida global) sea sustancialmente diferente al valor reportado en el estudio. Adicionalmente, no se identificaron estudios que compararan los desenlaces de calidad de vida o incidencia de eventos adversos serios entre PAL + FUL y RIB + FUL en la población de la PICO.

- Respecto a los otros criterios considerados para la toma de decisión, el grupo de trabajo concluyó que no existía una necesidad clínica; que los efectos deseables eran triviales y los efectos indeseables eran desconocidos; por lo que, el balance de efectos no favorece a la intervención ni al comparador. También concluyó que la incorporación de PAL + FUL probablemente no impactaría en la equidad, produciría costos o ahorros pequeños, y se desconocía si es o no costo-efectiva.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de PAL + FUL en pacientes mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de mama ocurre cuando existe un crecimiento desregulado de células en cualquier componente de la mama. La mayoría de cánceres de mama son de tipo invasivo, lo que significa que se extienden más allá de los ductos y glándulas a tejidos adyacentes y nódulos linfáticos. En Perú, en el año 2022 se reportaron 7,797 casos nuevos de cáncer de mama y 1,951 muertes en pacientes con cáncer de mama. Respecto a la carga de enfermedad por cáncer de mama en el Perú en el año 2019, por cada 1,000 habitantes, el cáncer de mama causó 39,139 años de vida saludable perdidos; 9,049 años de vida vividos con discapacidad y 30,091 años de vida perdidos por muerte prematura.

Tecnología sanitaria

El palbociclib, es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclina 4 (CDK4) y 6 (CDK6); controlando así la multiplicación celular. El fulvestrant es un antagonista competitivo de la unión de estrógenos al receptor de estrógenos; bloqueando así las acciones tróficas de los estrógenos. La dosis recomendada de la combinación palbociclib más fulvestrant (PAL + FUL) es 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días; y 500 mg fulvestrant en los días 1, 15, 29, y luego una vez al mes.

Justificación de la evaluación

Este documento técnico se realiza en base al envío de una solicitud del comité farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, en el marco del numeral 13.5 del reglamento de la Ley Nacional de Cáncer y de la décimo sexta disposición complementaria final del reglamento de la Ley Nº 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de la tecnología sanitaria PAL+ FUL en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de PAL + FUL en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino.

METODOLOGÍA

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces incluidos con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (vía PubMed), *The Cochrane Library* (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual de Salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 24 de enero del 2024; la cual fue actualizada con fecha 16 de febrero de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un solo revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evalúo el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el enfoque *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), y el reporte epidemiológico del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) del Perú. Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios realizados en América Latina publicados en Medline/PubMed hasta el 24 de enero del 2024; la cual fue actualizada con fecha 16 de febrero de 2024.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. Se definieron tres variantes clínicas de acuerdo a la pregunta PICO.

Costo-efectividad

Se realizó una búsqueda en el repositorio de evaluaciones económicas de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y las páginas institucionales de organismos evaluadores de tecnología sanitaria de Colombia, Brasil, Argentina y Chile. Adicionalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed. La fecha de búsqueda fue el 24 de enero del 2024; la cual fue actualizada con fecha 16 de febrero de 2024.

Elaboración de la recomendación clínica

Se convocó a un Grupo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISAL), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y representantes de la institución solicitante (ie. Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión). El equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnología en Salud del Instituto Nacional de Salud (CETS/INS) presentó la evidencia para la evaluación de diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

RESULTADOS

Pregunta clínica

La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P**: Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino; **I**: Palbociclib + fulvestrant.; **C**: Ribociclib + fulvestrant; **O**: Críticos: sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios.

Valoración de los criterios de decisión

Necesidad clínica: El grupo de trabajo concluyó que la población de pacientes descrita en la PICO cuenta con alternativas de tratamiento disponibles para el tratamiento; por lo tanto, no existe necesidad clínica.

Efectos deseables e indeseables: Solo se identificó un estudio que cumplió con los criterios de elegibilidad (Rugo et al. 2021). La evidencia mostró que no había diferencia estadísticamente significativa entre PAL + FUL y RIB + FUL en términos de sobrevida global (diferencia en el riesgo de muerte de 3.8 muertes menos por cada 1000 personas; IC 95%: 20.4 muertes menos a 17.4 muertes más). Adicionalmente, la certeza de evidencia fue calificada como muy baja. No se identificaron estudios que comparen las tecnologías sanitarias PAL + FUL versus RIB + FUL en términos de calidad de vida e incidencia de eventos adversos serios en la población descrita en la PICO.

Balance de efectos deseables e indeseables: En base a lo anterior, el grupo de trabajo concluyó por mayoría que el balance entre efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.

Certeza global de la evidencia: Para valorar la certeza de la evidencia global se toma en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, por ende, la certeza de la evidencia global fue considerada muy baja.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado

en evidencia con certeza al menos moderada. La decisión del Grupo de trabajo fue considerar a PAL + FUL como una tecnología no innovadora debido a que la certeza de la evidencia para los desenlaces de beneficio fue muy baja.

Equidad: No se encontró evidencia sobre el impacto que el uso de PAL + FUL podría tener sobre la equidad en salud. El grupo de trabajo tampoco identificó que el uso de PAL + FUL, en lugar de RIB + FUL, tuviese algún impacto sobre la equidad en salud. Por lo tanto, el grupo de trabajo concluyó que el tratamiento con PAL + FUL probablemente no tenga impacto en la equidad.

Recursos necesarios (costos): El análisis de costos mostró que el uso de PAL + FUL en la población descrita en la PICO genera un incremento en los costos de entre 3.641.63 y 5.609.47 soles al año por cada paciente tratado según la variante clínica de presentación. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo concluyó que el uso de PAL + FUL, en lugar de RIB + FUL genera costos y ahorros mínimos.

Costo-Efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO

Considerando todo lo anteriormente expuesto, el grupo de trabajo formuló la siguiente recomendación clínica:

> En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas; negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano, y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino, el grupo de trabajo no recomienda el uso de palbociclib más fulvestrant (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Justificación:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance no favorece la intervención ni al comparador	Dado que la evidencia no mostró diferencia en términos de sobrevida global y que no se encontraron estudios que compararan la calidad de vida u otros desenlaces de seguridad, el grupo de trabajo concluyó por mayoría simple que el balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	La certeza global de la evidencia evaluada se clasificó cómo muy baja, debido a que fue la certeza del desenlace de sobrevida global (único desenlace evaluado).

Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando el desenlace crítico de sobrevida global y teniendo en cuenta que no se identificaron estudios que comparan los otros desenlaces críticos de la PICO (calidad de vida e incidencia de eventos adversos serios) entre PAL + FUL y RIB + FUL.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No hay estudios	No se halló evidencia sobre costo-efectividad de la tecnología sanitaria evaluada.

PALABRAS CLAVES: Palbociclib; ribociclib; fulvestrant; inhibidores CDK4/6; cáncer de mama; evaluación de tecnología sanitaria.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de mama es el crecimiento desregulado de células en cualquier componente de la mama, aunque generalmente ocurre en los lóbulos (1). Según el reporte de GLOBOCAN, en el 2022 se reportaron 2'296,840 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo, posicionándose en el segundo lugar en la población general (9.4 % de los casos nuevos de cáncer) y en el primer lugar en la población femenina (11.5 % de los casos nuevos). En el Perú, se reportaron 7,797 casos nuevos; ocupando también el segundo lugar en la población general (10.7 % de los casos nuevos) y el primer lugar en la población femenina (12.3 % de los casos nuevos). Respecto a la mortalidad, en el 2022 ocurrieron 666,103 muertes en pacientes con cáncer de mama (6.8 % de las muertes en pacientes con cáncer) en el mundo y 1,951 (5.4% de las muertes en pacientes con cáncer) en Perú (2). Respecto a la carga de enfermedad, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) del Perú reportó que, en el 2019, por cada 1,000 habitantes, el cáncer de mama causó 39,139 años de vida saludable perdidos (AVISA); 9,049 años de vida vividos con discapacidad y 30,091 años de vida perdidos por muerte prematura (3).

Los factores asociados a la aparición del cáncer de mama son: la edad (a mayor edad, mayor riesgo de cáncer de mama), raza blanca, obesidad (especialmente en mujeres post menopáusicas), enfermedad benigna de la mama, densidad mamaria aumentada, uso de terapia hormonal o anticonceptivos, menarquia temprana o nuliparidad. Asimismo, existen factores familiares y genéticos (4). Al inicio de la enfermedad no hay signos o síntomas hasta que aparece una tumoración palpable en la mama. A partir de ahí, el signo más común es una tumoración indolora. Luego de ello, pueden aparecer nódulos linfáticos inflamados y de mayor tamaño de lo regular. En contraste, pueden aparecer manifestaciones menos comunes como la evidencia de descarga sanguinolenta a través de pezón, enrojecimiento, inflamación, deformidad mamaria o retracciones de pezones son menos comunes, pero su presencia son un indicador de malignidad mamaria y pueden ser más evidentes en estadios avanzados (1).

Respecto a los subtipos moleculares, el cáncer de mama positivo para el receptor de hormonas (HR+) y negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) es el más frecuente. Así, en Estados Unidos se ha reportado que el 68% de los pacientes con cáncer de mama son HR+/HER2- (5). Por otro lado, en Italia se ha estimado que la incidencia de cáncer de mama metastásico de novo HR+/HER2- es 6.9 por cada 100,000 mujeres adultas (45% de los cánceres de mama mestastásicos *de novo*) (6). Actualmente, no se cuenta con evidencia sobre la prevalencia o incidencia de cáncer de mama HR+/HER2- en Perú.

I.2 Tecnología sanitaria

El palbociclib, también conocido como Ibrance ®, es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas 4 (CDK4) y 6 (CDK6) que funcionan inhibiendo o bloqueando la actividad de dos enzimas, la CDK4 y la CDK6, y así controlan la multiplicación celular. Ambas enzimas se encuentran con frecuencia en cantidades altas en los tumores

mamarios malignos, sobre todo en las que producen demasiados receptores hormonales (7).

El fulvestrant, también comercializado en el Perú con los nombres comerciales Olvestran ®, Fuvescord ®, Favesan ®, o Exeltrant ®, es un antagonista competitivo de la unión de estrógenos al receptor de estrógenos (8).

El palbociclib cuenta con autorización de comercialización en Europa, los Estados Unidos, y Perú. Así, en los Estados Unidos, la *Food & Drug Administration* aprobó la comercialización del palbociclib (Ibrance®) desde el 2015 para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2-. El tratamiento debe darse en combinación con fulvestrant para aquellos pacientes con progresión de la enfermedad luego de la terapia endocrina (9). Por otro lado, la European Medicines Agency ha autorizado la comercialización del palbociclib (Ibrance ®) para el tratamiento de pacientes de cáncer de mama; cuando este es localmente avanzado o metastásico. Adicionalmente, hace la aclaración que el palbociclib solo puede ser usado para los cánceres de mama HR+/HER2-, y que debe ser usado junto con fulvestrant para el tratamiento de los pacientes que previamente fueron tratados con terapia hormonal (10). Finalmente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) de Perú; según lo señalado en las fichas técnicas aprobadas, el uso de palbociclib está indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico con HR-positivo y HER2-negativo en combinación con fulvestrant en mujeres con progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino (7). En consecuencia, el esquema palbociclib más fulvestrant (PAL + FUL) estaría disponible dentro del territorio peruano.

La dosis recomendada de palbociclib es de una cápsula de 125 mg única diaria administrada por vía oral durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. El palbociclib debería consumirse con alimentos. Cuando fulvestrant se administra con palbociclib, la dosis recomendada es de 500 mg administrados en los días 1, 15, 29 y, luego de ello, una vez al mes (7).

Tabla 1. Costo de la tecnología sanitaria palbociclib + fulvestrant

Nombre de la tecnología sanitaria	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)*
Palbociclib + fulvestrant	S/ 706.19 por cada tableta de palbociclib S/ 337.28 por ampolla de fulvestrant	125 mg de palbociclib diario 21 días consecutivos + 500 mg fulvestrant en los días 1, 15, 29, y luego una vez al mes	274 unidades de palbociclib + 28 ampollas de fulvestrant	S/ 193,496.06 + S/ 9,443.84

(*) Obtenidos del catálogo de precios (CATPREC).

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC), mediante el Oficio Nº 2628-2023-HNDAC-C-DG-CFT, en el marco del numeral 13.8 del artículo 13, y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley Nº 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de PAL + FUL en la población de pacientes mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; HR+; HER2-, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento endocrino.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de la tecnología sanitaria PAL + FUL en la población previamente descrita.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del HNDAC se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del solicitante

Población	Cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor de hormonas (HR) y negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en combinación con fulvestrant.
Intervención	En pacientes con progresión a la enfermedad luego del tratamiento endocrino postmenopáusicas o en hombre. [sic]
Comparador	Tratamiento endocrino. Fulvestrant.
Desenlaces	Sobrevida global. Calidad de vida. Eventos adversos – Toxicidad.

Luego de evaluar la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias, se realizó una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO. En esta reunión

se contó con la participación de la Dra. Gaby Apaza, médico especialista representante del HNDAC, la Dra. Karina Aliaga, representante de la Red Oncológica Nacional (RON), y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). Finalmente, en base a la revisión de la literatura y la participación de los asistentes a la reunión técnica, se formuló la propuesta final de la pregunta PICO a evaluar (ver Tabla 3).

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC

Población	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino*.
Intervención	Palbociclib 125 mg. vía oral + fulvestrant según ficha técnica aprobada por DIGEMID† hasta la progresión‡ o enfermedad inaceptable.
Comparador	Palbociclib + fulvestrant.
Desenlaces	**Críticos:** • Sobrevida global. • Calidad de vida. • Eventos adversos serios.

* Dentro de los 12 meses posteriores a completar la terapia adyuvante con inhibidores de aromatasa, o dentro del mes posterior a completar la terapia con inhibidor de aromatasa para la enfermedad avanzada o metastásica.

† Una cápsula de 125 mg única diaria administrada por vía oral durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados en los días 1, 15, 29 y una vez al mes luego de ello.

‡ Según criterios RECIST o progresión clínica.

III.2 Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se procedió a establecer una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de trabajo GRADE (11). Así, cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada, según correspondía (ver Tabla 4).

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Calidad de vida	Crítico
	Eventos adversos serios	Crítico

IV METODOLOGÍA

IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la combinación palbociclib más fulvestrant (PAL + FUL), comparada con la combinación ribociclib más fulvestrant (RIB + FUL), para el tratamiento de la población objetivo descrita en la PICO validada (Tabla 3), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (vía PubMed), *The Cochrane Library* (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual de Salud) que incluyó descriptores en lenguaje controlado y términos libres. La fecha inicial de la búsqueda de evidencia científica fue el 24 de enero de 2024 y la búsqueda fue actualizada por última vez el 16 de febrero de 2024.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1**.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Primero, se buscaron publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase 3, estudios observacionales analíticos y revisiones sistemáticas (RS) de ECA o estudios observacionales analíticos que hayan comparado directamente el uso de PAL + FUL versus RIB + FUL en la población objetivo descrita en la PICO (Tabla 3). Al no identificarse ningún estudio que cumpla con estos criterios, los criterios de inclusión se ampliaron para incluir la mejor evidencia que haya comparado de forma indirecta los desenlaces críticos señalado en la pregunta PICO (sobrevida global, calidad de vida, incidencia de eventos adversos serios) entre el uso de PAL + FUL versus RIB + FUL en la población objetivo descrita en la PICO (Tabla 3).

Criterios de exclusión

Se excluyeron los resultados de estudios que hayan sido publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve. También se excluyeron aquellas publicaciones que solo informaron resultados de análisis de subgrupos que no eran de interés para esta ETS-EMC.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Primero, se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Luego, se procedió con la fase inicial de la selección mediante la lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase inicial. El flujograma de selección de la evidencia y

los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **anexos 2 y 3**, respectivamente.

Finalmente, se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar las tablas de resumen de la evidencia GRADE (11). La síntesis de la evidencia se realizó de manera descriptiva.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo del estudio de comparación indirecta incluido en la presente ETS-EMC fue realizada por un solo evaluador metodológico. La evaluación del riesgo de sesgo se realizó empleando como referencia el instrumento RoB 1 de Cochrane. En esta evaluación se consideraron aspectos que son propios del tipo de análisis realizado en el estudio incluido en la presente EST-EMC.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (11).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza fue la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia se detalla en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Definiciones de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y las recomendaciones según la metodología GRADE

Nivel de certeza de la evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. ***"****Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***estamos seguros que*** *…*"
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***probablemente*** *…*"
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***podría ser que*** *…*"
Muy baja (⊕◯◯◯)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***la evidencia es muy incierta sobre*** *…*"
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕◯◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos del uso de PAL + FUL, comparado con RIB + FUL, se sustenta en la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) y la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Por ello, el Grupo de Trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico para diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. Los umbrales se establecieron en base a diferencias mínimas importantes antes de la presentación de la evidencia sobre los desenlaces críticos para evitar cualquier influencia sobre las decisiones de los integrantes del Grupo de Trabajo.

IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como la graduación de dichos desenlaces, se realizó una búsqueda de evidencia científica en Medline (vía PubMed) acerca del valor o importancia relativa que la población objetivo de la presente ETS-EMC otorga a los desenlaces descritos en la pregunta PICO. La fecha de búsqueda inicial fue el 24 de enero de 2024 y fue actualizada el 16 de febrero de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **anexo 1b**. Solo fueron elegibles aquellos estudios que presentaran información cualitativa o cuantitativa acerca del valor que los pacientes pertenecientes a la población objetivo de la presente ETS-EMC les asignan a los desenlaces de interés descritos en la pregunta PICO; y que hayan sido publicados en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios en las ETS-EMC para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo se utilizará la metodología de los estudios de costos de enfermedad (COI, por sus siglas en inglés) adaptada a lo requerido en la Resolución Jefatural N°243-2022-J-OPE/INS. **(Figura 1)**. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año; con estimación de costos *bottom-up*; enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento; tampoco se realizó un análisis de sensibilidad. A continuación se describen los pasos del análisis realizado:

- **Paso 1:** Se procedió a conceptualizar los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el Ministerio de salud (MINSA), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) u otra institución que solicite la ETS-EMC y se complementará con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.

- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que haya solicitado la ETS-EMC con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, esta información se complementó con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 3:** Junto con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento necesario para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Primero, se realizó una revisión de los costos proveniente de fuentes públicas oficiales (MINSA, Seguro Integral de Salud, u otro), seguido de los costos de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) u organización que solicitó la ETS-EMC. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procedió a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

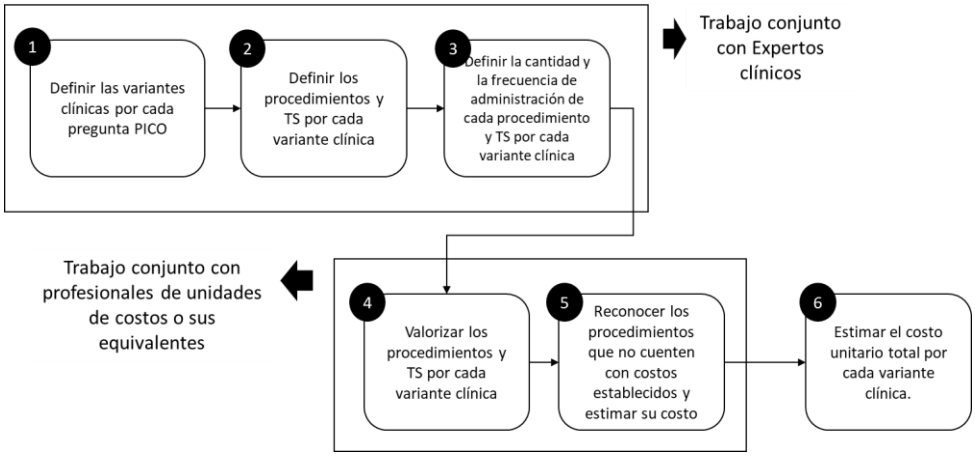
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial Nº 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- **Paso 6:** Se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos; así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI, se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS-EMC. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, hospitales de las Fuerzas Armadas o Policía Nacional del Perú u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad, se hizo una búsqueda manual en el repositorio de evaluaciones económicas de la DIGEMID del Perú. Adicionalmente, se buscaron evaluaciones de tecnología sanitarias que hayan incluido evaluaciones de costo-efectividad en su análisis. La búsqueda de estas ETS se realizó en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y las páginas institucionales de organismos evaluadores de tecnología sanitaria en Latinoamérica; tales como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, y el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad. La fecha de búsqueda fue el 24 de enero de 2024; la cual fue actualizada el 16 de febrero de 2024. Se utilizaron descriptores relacionados a la población, intervención, y costo-efectividad. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**.

Se seleccionaron aquellos reportes de evaluaciones económicas de costo-efectividad que hayan comparado PAL + FUL versus RIB + FUL en la población objetivo descrita en la PICO; ya sea que estas hayan sido realizadas en el Perú o en países de Latinoamérica y el Caribe.

IV.5 Identificación de la evidencia para carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en los siguientes documentos:

- Publicación de resultados del reciente "Estudio de Carga de Enfermedad, Perú, 2019" realizado por el CDC de Perú.
- La página web interactiva del *Institute for Health Metrics and Evaluation - GBD Compare* y se buscó información sobre AVAD para la población peruana.
- Globocan. *International Agency for Research on Cancer*. Organización Mundial de la Salud.

Para la evaluación de necesidad clínica, ser revisó el PNUME, aprobado mediante Resolución Ministerial Nº1361-2018-MINSA, y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Así también, se tuvo presente las ETS-EMC realizadas por la RENETSA que hayan recomendado alguna otra tecnología sanitaria para la población objetivo de la presente ETS-EMC.

Para informar el impacto en la equidad en salud de la tecnología sanitaria en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline (vía PubMed). La fecha de búsqueda fue el 24 de enero de 2024, y se actualizó el 16 de febrero de 2024. La estrategia de búsqueda está descrita en el **anexo 1c**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la introducción del presente informe, sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Las guías de práctica clínica (GPC) incluyen múltiples alternativas de tratamiento para la población objetivo de la presente ETS-EMC. Así, las GPC coinciden en recomendar la combinación de terapia endocrina + inhibidor de las CDK4/6 para la población objetivo de la presente ETS-EMC (12–14). Además, las guías de la NCCN y la ESMO también incluyen entre sus alternativas de tratamiento la terapia endocrina en monoterapia (ie. sin inhibidores de las CDK4/6). Finalmente, en caso de progresión de la enfermedad, las guías de la NCCN y la ESMO recomiendan el uso de quimioterapia (12,13).

Actualmente, en el Perú, los pacientes que pertenecen a la población objetivo de la presente ETS-EMC cuentan con varias de las alternativas de tratamiento recomendadas en las guías de práctica clínica. Así, el PNUME incluye productos farmacéuticos para el tratamiento endocrino; tales como anastrozol (inhibidor de

aromatasa) o tamoxifeno (modulador selectivo de los receptores de estrógeno) (15). Por otro lado, fulvestrant ha sido adquirido por los institutos oncológicos nacionales de forma excepcional a través del DPCAN porque no se encuentra dentro del PNUME. Respecto a los inhibidores de las CDK4/6, en la publicación de la ETS-EMC N° 06-2024, el Grupo de Trabajo recomendó el uso de RIB + FUL para el tratamiento de la población de mujeres adultas, post menopaúsica o varones con cáncer de mama RH+, HER2-, con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1. Esta población incluye a la población objetivo de la presente ETS-EMC.

Luego de analizar la información presentada, los miembros del Grupo de Trabajo (ie. representantes de la DGAIN, DIGEMID, FISSAL, RON, y el HNDAC) concluyeron, por unanimidad, que la población descrita en la PICO de la presente ETS-EMC cuenta con alternativas de tratamiento; por lo tanto, no hay necesidad clínica no cubierta.

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

La búsqueda de evidencia para responder a la PICO, mostró que la evidencia científica para la comparación de interés en la población objetivo de la presente ETS-EMC es escasa. Así, luego de la búsqueda de ECA, estudios observacionales analíticos, y RS de ECA o estudios observacionales analíticos se identificaron 608 registros. De ellos, solo se incluyó un estudio que realizó una comparación indirecta entre PAL + FUL versus RIB + FUL en la población con cáncer de mama avanzado; RH+; HER2-, y antecedente de 0 a 1 línea previa de tratamiento endocrino (16). Esta población se aproxima a la población objetivo de la presente ETS-EMC; no obstante, la población del estudio de Rugo et al es mayor a la de la PICO porque incluye a pacientes sin tratamiento endocrino previo (aproximadamente, la mitad de la muestra del grupo RIB + FUL), y a pacientes que progresaron durante el tratamiento endocrino.

Durante la búsqueda de evidencia también se identificaron cinco *network* meta-análisis (17–21); sin embargo, estos no fueron incluidos en la ETS-EMC. Esta decisión se tomó porque, a pesar de que la comparación indirecta realizada por estos *network* meta-análisis usó los mismos estudios de Rugo et al, los *network* meta-análisis no controlaron las limitaciones en la comparabilidad de los grupos PAL + FUL y RIB + FUL (las cuales sí fueron abordadas y se intentaron controlar en el estudio de Rugo et al). Estas limitaciones reducen la certeza de los resultados reportados y, en consecuencia, su utilidad como sustento para la toma de decisiones. Los detalles de la búsqueda y selección de la evidencia se encuentran en los **anexos 1 y 2**.

B. Características de los estudios identificados

Rugo et al 2021.

Este estudio realiza una comparación indirecta entre el esquema PAL+FUL versus RIB+FUL y versus abemaciclib + fulvestrant. El análisis de interés para la presente ETS-EMC es la comparación PAL+FUL versus RIB+FUL. Para poder realizar este análisis, los autores del estudio tuvieron acceso a la base de datos de los pacientes que participaron en el estudio PALOMA-3; el cual comparó PAL+FUL versus placebo + FUL. Así, primero se realizó un "pareamiento" entre las poblaciones de los estudios PALOMA-2 y MONALEESA-3 excluyendo a aquellos pacientes del estudio PALOMA-3 que no cumplían con los criterios de elegibilidad del estudio MONALEESA-3. Luego los desbalances entre las poblaciones de estudio fueron "ajustados" mediante la "reponderación" de la población remanente del estudio PALOMA-3 de manera que los promedios y varianzas de sus características coincidan con las medidas equivalentes reportadas en el estudio MONALEESA-3. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 6.**

Tabla 6. Características de los estudios incluidos

	Rugo et al 2021
Registro	El presente estudio no tiene registro; pero los estudios de los que provienen los datos sí tienen registro en ClinicalTrials.gov: • PALOMA-3: NCT01942135. • MONALEESA: NCT02422615.
Diseño / fase	Estudio de comparación indirecta ajustada por emparejamiento.
Lugar / periodo de estudio de enrolamiento	Grupo intervención (palbociclib + fulvestrant); PALOMA-3; n=347: • Multicéntrico (144 centros en 17 países). • Enrolamiento de octubre de 2013 a agosto de 2014 Grupo comparador (ribociclib + fulvestrant); MONALEESA; n=484: • Multicéntrico (174 centros en 30 países) • Enrolamiento de junio de 2015 a junio de 2016
Participantes	**Información antes del ajuste por pareamiento** Grupo intervención (palbociclib + fulvestrant); n=347: • Mediana y rango de edad: 57 [30–88] • Al menos 1 terapia endocrina previa: +85.3 % Grupo comparador (ribociclib + fulvestrant); n=484: • Mediana y rango de edad: 63 [31-89] • Sin tratamiento previo: 49.2% • Al menos 1 línea de terapia endocrina previa: 48.8%

	Rugo et al 2021
Intervención	Brazo A (n=347; ESS=64): Palbociclib (125 mg por vía oral, una vez al día; 3 semanas de tratamiento, 1 semana de descanso) más fulvestrant (500 mg por vía intramuscular en los días 1 y 15. Luego, en el día 1 de cada ciclo subsecuente (28 días)
Comparador	Brazo B (n=484): Ribociclib (600 mg por vía oral al día; 3 semanas de tratamiento, 1 semana de descanso) más fulvestrant (500 mg por vía intramuscular el día 1 de cada ciclo de 28 días, con una dosis adicional el día 15 del ciclo 1)
Desenlaces reportados	Sobrevida global.
Financiamiento	Pfizer, Inc.

ESS: Tamaño de muestra efectivo (del inglés, *effective simple size*).

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Rugo et al 2021

El estudio de Rugo et al es un análisis de comparación indirecta ajustada por pareamiento. Los autores del estudio tuvieron acceso a la base de datos el estudio PALOMA-3; el cual comparó la combinación PAL + FUL versus PBO + FUL. Así, de los 521 participantes registrados en la base de datos del estudio PALOMA-3, se seleccionaron a aquellos participantes que también cumplían con los criterios de elegibilidad del estudio MONALEESA-3; el cual comparó la combinación RIB + FUL versus placebo + FUL. Como resultado, 217 pacientes (142 en el grupo PAL + FUL y 75 en el grupo placebo + FUL) del estudio PALOMA-3 también cumplían los criterios de elegibilidad del estudio MONALEESA-3. Luego, durante el proceso de ajuste, la comparación indirecta no pudo ajustarse por varios factores (enfermedad medible, tratamiento previo con tamoxifeno, grupo de edad, puntaje ECOG, estado del receptor de progesterona) y a la vez mantener un tamaño de muestra efectivo suficientemente grande. Adicionalmente, la variable “líneas previas de tratamiento en metástasis” no pudo ajustarse por estar fuertemente correlacionada con las variables “terapia endocrina previa” luego del pareamiento o con la variable “tratamiento previo con inhibidores de aromatasa” debido a las grandes diferencias entre los estudios. Finalmente, luego del pareamiento y ajuste de la población del estudio PALOMA-3 a la del estudio MONALESSA-3 redujo el tamaño de muestra efectivo a 64 sujetos (16).

La certeza de evidencia para el desenlace de sobrevida global del estudio de Rugo et al. fue calificada como muy baja. Con respecto al riesgo de sesgo, se tomó en cuenta que las poblaciones comparadas provienen de distintas fuentes (PALOMA-3 y MONALESSA-3). Esto es importante porque los criterios de elegibilidad de ambos estudios son distintos; y aunque hubo un proceso de pareamiento para controlar esta fuente de sesgo, deben tenerse en cuenta las potenciales diferencias de los cuidados adicionales; los cuales podrían ser distintos entre ambos estudios y con ello afectar

los resultados debido al riesgo de sesgo de selección. Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que hubo variables que no pudieron ajustarse (debido a que impedían tener un tamaño de muestra efectivo suficientemente grande); lo cual también podría introducir riesgo de sesgo debido a variables confusoras no controladas y/o no medidas. Por ello, el riesgo de sesgo fue penalizado con 2 niveles. La inconsistencia no pudo ser evaluada debido a que solo se incluyó un estudio. La evidencia indirecta fue penalizada con un nivel al tratarse de una comparación indirecta y que los grupos de comparación pertenecen a una población con 1 o menos terapias endocrinas previas; la cual es mayor a la población objetivo de la presente ETS-EMC. La imprecisión fue penalizada con dos niveles porque el intervalo de confianza de la diferencia entre los grupos PAL+FUL y RIB+FUL cruzó el valor de no diferencia. Finalmente, el riesgo de sesgo de publicación no pudo determinarse dado que se trató de un solo estudio que se enfocó en un único enlace. Por todo lo expuesto, la certeza de evidencia fue calificada como muy baja; es decir, se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto y lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del valor reportado en el estudio.

Los resultados de las evaluaciones se encuentran en el Anexo 4a.

D. Principales resultados

1. Sobrevida Global

Aunque el resultado del análisis de comparación indirecta mostró una diferencia de magnitud trivial entre los grupos PAL+FUL y RIB+FUL, esta no fue estadísticamente significativa; es decir, esta evidencia es insuficiente para concluir que la sobrevida global es diferente entre los grupos de comparación. La comparación indirecta, sin tomar en cuenta el pareamiento y el ajuste, mostró que en el grupo que usó PAL+FUL presentaba una mayor mortalidad de +2.9% (IC95%: -7.8% a +15%) en comparación a RIB + FUL; no obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la sobrevida global en el grupo que recibió PAL+FUL es igual a la observada en el grupo que recibió RIB+FUL. De manera similar, al tomar en cuenta solo el pareamiento, el grupo que recibió PAL+FUL mostró una mayor de sobrevida global de 2.9% (IC 95%: -10.9% a +18.7%). Este intervalo de confianza también cruza el valor neutro; por lo tanto, tampoco es posible rechazar la hipótesis nula de que la sobrevida global en ambos grupos es igual. Finalmente, en el análisis con pareamiento y ajuste, la mortalidad en el grupo que recibió PAL+FUL fue -3.8% (IC 95%: -20.4 a +17.4%) en comparación a RIB + FUL. Al igual que en los dos reportes previos, el intervalo de confianza también cruza el valor neutro; por lo tanto, no es posible rechazar la

hipótesis nula de que la sobrevida global en ambos grupos es la misma. Para la evaluación de este desenlace, se decidió utilizar el análisis con pareamiento y ajuste.

2. Calidad de vida

No se identificaron estudios que evaluaran la comparación entre PAL+FUL y RIB+FUL para el desenlace de calidad de vida en la población objetivo del estudio.

3. Eventos adversos serios

No se identificaron estudios que evaluaran la comparación entre PAL+FUL y RIB+FUL para el desenlace de eventos adversos serios en la población objetivo del estudio.

E. Tablas de evidencia GRADE

Población: Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino.
Intervención: Palbociclib + fulvestrant (PAL + FUL)
Comparador: Ribociclib + fulvestrant (RIB + FUL)
Bibliografía por desenlace:

- ***Sobrevida global a [tiempo de seguimiento]*:** Estudio de comparación indirecta con análisis de ajuste y pareamiento de Rugo et al 2021 (analiza datos individuales a partir de los ECA PALOMA-3 y MONALEESA).
- ***Calidad de vida:*** No se identificaron estudios que evaluaran la comparación entre PAL+FUL y RIB+FUL para este desenlace.
- ***Eventos adversos serios:*** No se identificaron estudios que evaluaran la comparación entre PAL+FUL y RIB+FUL para este desenlace.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: PAL + FUL**	**Comparación: RIB + FUL**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación**
Sobrevida global (mediana de seguimiento no especificado en el estudio) – análisis después de realizar el pareamiento y ajustar por imbalances restantes entre los ensayos	CRÍTICO	1 estudio de comparación indirecta	No reportado por el estudio	No reportado por el estudio	HR: 0.89 (0.48 a 1.63)	**- 3.8%** (-20.4 a +17.4%) [**38 menos por cada 1000** (de 204 menos a 174 más)]	⨁◯◯◯ MUY BAJA[a,b,c]	En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino, al brindar palbociclib + fulvestrant en lugar de ribociclib + fulvestrant, luego de realizar el pareamiento y ajustar por imbalances restantes entre los ensayos, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la sobrevida global. Es decir, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.
Calidad de vida	CRÍTICO	No se identificaron estudios que evaluaran la comparación entre PAL+FUL y RIB+FUL para este desenlace.						

Eventos adversos serios	CRÍTICO	No se identificaron estudios que evaluaran la comparación entre PAL+FUL y RIB+FUL para este desenlace.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HR: Razón de Hazards.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo debido a que se tomó en cuenta que las poblaciones comparadas provienen de distintas fuentes (PALOMA-3 y MONALESSA-3). Esto es importante porque los criterios de elegibilidad de ambos estudios son distintos; y aunque hubo un proceso de pareamiento para controlar esta fuente de sesgo, deben tenerse en cuenta las potenciales diferencias de los cuidados adicionales; los cuales podrían ser distintos entre ambos estudios y con ello afectar los resultados debido al riesgo de sesgo de selección. Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que hubo variables que no pudieron ajustarse (debido a que impedían tener un tamaño de muestra efectivo suficientemente grande); lo cual también podría introducir riesgo de sesgo debido a variables confusoras no controladas y/o no medidas.
b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por limitaciones serias en la evidencia indirecta debido a que al tratarse de una comparación indirecta y que los grupos de comparación pertenecen a una población con una o menos terapias endocrinas previas; la cual es mayor a la población objetivo de la presente ETS-EMC.
c. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por limitaciones muy serias en la imprecisión debido a que el intervalo de confianza de la diferencia entre los grupos PAL+FUL y RIB+FUL cruzó más de dos umbrales de significancia clínica y el valor de no diferencia.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

La certeza de la evidencia de la sobrevida global fue “Muy baja”. Dado que este fue el único desenlace incluido en el análisis, la certeza de la evidencia global fue considerada “**Muy Baja**”.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto y la importancia del desenlace. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el Grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico que permitan diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande (26)(1). La valoración de umbrales clínicos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de PAL + FUL para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Los umbrales para sobrevida global (expresada en el porcentaje [%] de muertes), calidad de vida y eventos adversos serios fueron estimados a partir de la apreciación del Grupo de trabajo, luego de la discusión y consenso. Se presentan en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Umbrales clínicos para cada desenlace crítico

Desenlace	Dirección del efecto	Efecto esperado con PAL + FUL			
		Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Mortalidad al primer año de seguimiento	Beneficio	Disminución absoluta < 4%	Disminución absoluta ≥ 4%	Disminución absoluta ≥ 8%	Disminución absoluta ≥ 12%
	Daño	Incremento absoluto < 4%	Incremento absoluto ≥ 4%	Incremento absoluto ≥ 8%	Incremento absoluto ≥ 12%
Mortalidad a los 46 meses de seguimiento	Beneficio	Disminución absoluta < 5%	Disminución absoluta ≥ 5%	Disminución absoluta ≥ 10%	Disminución absoluta ≥ 15%
	Daño	Incremento absoluto < 5%	Incremento absoluto ≥ 5%	Incremento absoluto ≥ 10%	Incremento absoluto ≥ 15%
Calidad de vida - escala EORTC QLQ-C30	Beneficio	Incremento absoluto < 10 puntos	Incremento absoluto ≥ 10 puntos	Incremento absoluto ≥ 20 puntos	Incremento absoluto ≥ 30 puntos
	Daño	Disminución absoluta < 10 puntos	Disminución absoluta ≥ 10 puntos	Disminución absoluta ≥ 20 puntos	Disminución absoluta ≥ 30 puntos

Eventos adversos serios	Beneficio	Disminución absoluta < 5%	Disminución absoluta ≥ 5%	Disminución absoluta ≥ 10%	Disminución absoluta ≥ 15%
	Daño	Incremento absoluto < 5%	Incremento absoluto ≥ 5%	Incremento absoluto ≥ 10%	Incremento absoluto ≥ 15%

Abreviaturas empleadas: EA, eventos adversos

B. Magnitud de los efectos deseables e indeseables y valoración del balance de efectos. (por completar)

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de PAL + FUL, en comparación con RIB + FUL, como tratamiento para mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 19 de febrero de 2024 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional, la IPRESS solicitante (HNDAC), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), DIGEMID, DPCAN y IAFAS pública (FISSAL-Seguro Integral de Salud).

En función de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de PAL + FUL presentado de manera detallada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales clínicos previamente definidos para las magnitudes de efecto (Tabla 9), y a la certeza de evidencia para el desenlace de sobrevida global, el equipo de trabajo concluyó que el juicio para los efectos deseables de PAL + FUL es "**trivial**" con certeza de evidencia muy baja.

Con respecto a los efectos indeseables, en función de la evidencia encontrada, la magnitud de los efectos indeseables se desconoce. Siguiendo la metodología se procedió a consultar el juicio de cada miembro del grupo. Así, el Grupo de Trabajo, por unanimidad, consideró que el juicio para la magnitud de los efectos indeseables del uso de PAL + FUL en lugar de RIB + FUL es **"no lo sé"**.

C. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

En base a lo anterior, el grupo de trabajo concluyó por mayoría que el balance entre efectos deseables e indeseables "**no favorece a la intervención ni al comparador**".

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo tomó en consideración que PAL + FUL pueda ofrecer una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento

epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino, ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad, en comparación con brindar RIB + FUL, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Dado que la certeza de evidencia de la sobrevida global (único desenlace disponible) fue muy baja se concluyó que la tecnología sanitaria "**no era innovadora**".

V.7 EQUIDAD

Luego de la búsqueda sistemática de evidencia no se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de PAL + FUL en la equidad en salud para las pacientes mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino.

Por otra parte, durante la reunión de deliberación, se le pidió al Grupo de Trabajo tomar en consideración las siguientes preguntas: ¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación a las intervenciones consideradas?, ¿Existen razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad de la intervención para escenarios y grupos en desventaja?, ¿Hay condiciones iniciales diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la intervención para escenarios o grupos en desventaja?, ¿Hay consideraciones importantes que deben hacerse al implementar la intervención para asegurar que las desigualdades se reduzcan si es posible o que no aumenten? Con ello, poner en contexto el posible impacto en la equidad tras incorporar la tecnología sanitaria PAL + FUL según sus experiencias clínicas previas. La mayoría de los miembros del panel señalaron que no tenían razones para pensar en que el uso de PAL + FUL en lugar de RIB + FUL tendría algún impacto en la equidad. Finalmente, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? El Grupo de Trabajo acordó, por mayoría simple, que el uso de PAL + FUL "**probablemente no genere ningún impacto en la equidad**".

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon 3 variantes clínicas (Anexo 5a). Para cada una de las 3 variantes clínicas se estimaron los costos unitarios siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (consultar el Anexo 5b para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas).

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la Tabla

9. La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento para un paciente con cáncer de mama, HR+/HER2-, con progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino y con metástasis que se extiende hacia el cerebro entre PAL + FUL vs RIB + FUL es de S/ 5,609.47. Asimismo, diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento para un paciente con cáncer de mama, HR+/HER2-, con progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino y con metástasis que se extiende hacia los huesos entre PAL + FUL vs RIB + FUL es de S/ 3,641.63. Finalmente, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento para un paciente con cáncer de mama, HR+/HER2-, con progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino y con metástasis que se extiende hacia otros lugares (hígado, pulmón) entre PAL + FUL vs RIB + FUL es de S/ 5,609.47.

Tabla 9. Diferencia de costos

Variante clínica		Ribociclib + Fulvestrant	Palbociclib + Fulvestrant	Diferencia
Paciente con Ca Mama HER 2 - HR+ Metástasis ósea	Carrión	218,882.59	222,524.16	3,641.57
Paciente con Ca Mama HER 2 - HR+ Otras metástasis	Carrión	207,271.32	212,880.73	5,609.41
Paciente con Ca Mama HER 2 - HR+ Metástasis cerebro	Carrión	222,881.32	228,490.73	5,609.41

Tomando en cuenta la información antes descrita, el grupo de trabajo concluyó, por unanimidad, que la combinación PAL + FUL generaba "**costos y ahorros mínimos**".

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

No se hallaron estudios de costo efectividad peruanos ni de la región que aportaran evidencia para este criterio; por lo que en este criterio se señaló: "**ningún estudio incluido**".

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo

	Juicio						
Necesidad clínica		Existe alternativa				No existe alternativa	
Certeza de la evidencia	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	

	Juicio						
Efectos deseables	No lo sé	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía
Efectos indeseables	No lo sé	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía
Balance de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación		TS no innovadora				TS innovadora	
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

Se recomienda el no uso de PAL + FUL en la población de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas; negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano, y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino (recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

b. Justificación

El Grupo de Trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance no favorece la intervención ni al comparador	Dado que la evidencia no mostró diferencia en términos de sobrevida global y que no se encontraron estudios que compararan la calidad de vida u otros desenlaces de seguridad, el grupo de trabajo concluyó por mayoría simple que el balance entre los efectos

		deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	La certeza global de la evidencia evaluada se clasificó cómo muy baja, debido a que fue la certeza del desenlace de sobrevida global (único desenlace evaluado).
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando el desenlace crítico de sobrevida global y teniendo en cuenta que no se identificaron estudios que comparan los otros desenlaces críticos de la PICO (calidad de vida e incidencia de eventos adversos serios) entre PAL + FUL y RIB + FUL.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No hay estudios	No se halló evidencia sobre costo-efectividad de la tecnología sanitaria evaluada.

VIII CONCLUSIONES

- Se desarrolló una ETS-EMC con evaluación multicriterio para generar una recomendación sobre el uso PAL + FUL en la población de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino.
- Luego de realizar una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline (vía pubmed), The Cochrane Library y LILACS, se incluyó un estudio (Rugo et al. 2021) que evaluó la eficacia de PAL + FUL, comparado con RIB + FUL en una población similar a la población descrita en la PICO (16).
- Respecto a los desenlaces críticos de eficacia y seguridad, la mejor evidencia disponible acerca de la sobrevida global mostró una diferencia de magnitud trivial; la cual no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, la mejor evidencia disponible no comparó desenlaces de seguridad entre PAL + FUL versus RIB + FUL.
- Respecto a los otros criterios considerados para la toma de decisión, el grupo de trabajo concluyó que no existía una necesidad clínica; que los efectos deseables eran triviales y los efectos indeseables eran desconocidos; por lo que, el balance de efectos no favorece a la intervención ni al comparador. También concluyó que la incorporación de PAL + FUL probablemente no impactaría en la equidad, produciría costos o ahorros pequeños, y se desconocía si es o no costo-efectiva.
- Finalmente, el Grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de PAL + FUL en la población de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
José Alfredo Zavala Loayza	Equipo metodológico	Responsable de la conducción del proceso de elaboración de la ETS-EMC.
Stefanny Huamán Camacho	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Karina Mayra Aliaga Llerena	Representante de RON Grupo de trabajo	Participación en la determinación de umbrales clínicos, el diálogo deliberativo y la valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Gaby Apaza	Representante de HNDAC Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, y determinación de umbrales clínicos.
Robert Jesús Villacorta	Representante de HNDAC Grupo de trabajo	Participación en la determinación de umbrales, en el diálogo deliberativo y valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
José Revilla	Representante de HNDAC Grupo de trabajo	Participación en la determinación de umbrales clínicos.
Milagros Zapata Sequeiros	Representante de FISSAL Grupo de trabajo	Participación en la determinación de umbrales, en el diálogo deliberativo y valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Cristopher Dávila Espinoza	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en la determinación de umbrales, el diálogo deliberativo y la valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Ricardo Jhon Espinoza Lipa	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en la determinación de umbrales, el diálogo deliberativo y valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Víctor Palacios Cabrejos	Representante de DPCAN	Participación en la determinación de umbrales clínicos.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;151:1-32.

2. Cancer Today [Internet]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/

3. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019. Ministerio de Salud; 2023. 102 p.

4. Chlebowski RT. UpToDate. Factors that modify breast cancer risk in women - UpToDate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?search=breast%20cancer%20risk%20factor&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

5. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res. 30 de diciembre de 2023;35(6):565-83.

6. Piccinni C, Dondi L, Ronconi G, Calabria S, Pedrini A, Esposito I, et al. HR+/HER2− Metastatic Breast Cancer: Epidemiology, Prescription Patterns, Healthcare Resource Utilisation and Costs from a Large Italian Real-World Database. Clin Drug Investig. 1 de octubre de 2019;39(10):945-51.

7. Pfizer. Ibrance (Palbociclib).

8. Grupo Biotoscana. Olvestran 250. Fulvestrant 250mg/5mL.

9. Food&Drug Administration. IBRANCE® (palbociclib) tablets, for oral use. 2015.

10. Ibrance | European Medicines Agency [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance

11. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación [Internet]. P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.); 2013. Disponible en: http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html

12. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. 2024.

13. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, De Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. diciembre de 2021;32(12):1475-95.

14. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 10 de diciembre de 2021;39(35):3959-77.

15. Ministerio de Salud. Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. 2023.

16. Rugo HS, Haltner A, Zhan L, Tran A, Bananis E, Hooper B, et al. Matching-adjusted indirect comparison of palbociclib versus ribociclib and abemaciclib in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer. J Comp Eff Res. abril de 2021;10(6):457-67.

17. Zhang T, Feng F, Zhao W, Yao Y, Tian J, Zhou C, et al. Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018;10:5869-80.

18. Liu S, Sun X, Xu X, Lin F. Comparison of Endocrine Therapies in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. J Breast Cancer. 15 de octubre de 2020;23(5):460-83.

19. Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. Cancer Treat Rev. noviembre de 2020;90:102086.

20. Leung JH, Leung HWC, Wang SY, Huang SS, Chan ALF. Efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors as second-line treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. agosto de 2021;20(8):949-57.

21. Wang T, Shen G, Li J, Huo X, Wang M, Liu Z, et al. Second-line Endocrine Therapy of Hormone Receptor-positive/HER2- negative Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Curr Cancer Drug Targets. 2023;23(9):718-30.

22. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis. Intensive Care Med. octubre de 2018;44(10):1603-12.

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		16 de febrero de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Sin límites en el rango de tiempo	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]	476,926
Intervención	2	Palbociclib[Mesh] OR Palbociclib [tiab] OR Ibrance [tiab] OR Palnibo [tiab] OR Perciclib [tiab] OR Pariterib [tiab]	1,842
	3	Fulvestrant[Mesh] OR Fulvestrant[tiab] OR Faslodex[tiab] OR Olvestran[tiab] OR Fuvescord[tiab] OR Favesan[tiab] OR Exeltrant[tiab]	3,892
	4	#02 AND #03	347
Final	5	#01 AND #4	345

Base de datos		*The Cochrane Library*	
Plataforma		*The Cochrane Library*	
Fecha de búsqueda		16 de febrero de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Sin límites en el rango de tiempo	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees OR (Mammary NEAR/2 Neoplas*):ti,ab,kw OR (Mammary NEAR/2 Cancer):ti,ab,kw OR (Mammary NEAR/2 Tumorl):ti,ab,kw OR (Mammary NEAR/2 Carcinom*):ti,ab,kw OR (Breast NEAR/2 Tumor*):ti,ab,kw OR (Breast NEAR/2 Cancer):ti,ab,kw OR (Breast NEAR/2 Carcinom*):ti,ab,kw OR (Breast NEAR/2 Neoplas*):ti,ab,kw	45,725
Intervención	2	Palbociclib:ti,ab,kw OR Ibrance:ti,ab,kw OR Palnibo:ti,ab,kw OR Perciclib:ti,ab,kw OR Pariterib:ti,ab,kw	639
	3	Fulvestrant:ti,ab,kw OR Faslodex:ti,ab,kw OR Olvestran:ti,ab,kw OR Fuvescord:ti,ab,kw OR Favesan:ti,ab,kw OR Exeltrant:ti,ab,kw	1,092
	4	#4 AND #5	262
Final	5	#3 AND #6	261

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca virtual de salud	
Fecha de búsqueda		16 de febrero 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Sin límite en el rango de tiempo	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Intervención	1	Palbociclib OR Ibrance OR Palnibo OR Perciclib OR Pariterib	5
	2	Fulvestrant OR Faslodex OR Olvestran OR Fuvescord OR Favesan OR Exeltrant	8
Final	3	#01 AND #2	2

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		16 de febrero de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Sin límites en el rango de tiempo	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]	476,926
	2	Postmenopause[Mesh] OR Postmenopaus*[tiab] OR Post-menopaus*[tiab]	74,962
	3	#01 AND #02	16,332
Desenlaces	4	((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health"[MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR])) OR ("Patient Preference"[MAJR])) OR (preference*[tiab])) OR (choice[Title])) OR (choices[Title])) OR (value*[Title])) OR (health state values[tiab])) OR (valuation*[ti])) OR (expectation*[tiab])) OR (attitude*[tiab])) OR (acceptab*[tiab])) OR (knowledge[tiab])) OR (point of view[tiab])) OR (user participation[tiab])) OR (users participation[tiab])) OR (users' participation[tiab])) OR (user's participation[tiab])) OR (patient participation[tiab])) OR (patients participation[tiab])) OR (patients' participation[tiab])) OR (patient's participation[tiab])) OR (patient perspective*[tiab])) OR (patients perspective*[tiab])) OR (patients' perspective*[tiab])) OR (patient's perspective*[tiab])) OR (patient perce*[tiab])) OR (patients perce*[tiab])) OR (patients' perce*[tiab])) OR (patient's perce*[tiab])) OR (health perception*[tiab])) OR (user view*[tiab])) OR (users view*[tiab])) OR (users' view*[tiab])) OR (user's view*[tiab])) OR (patient view*[tiab])) OR (patients view*[tiab])) OR (patients' view*[tiab])) OR (patient's view*[tiab])) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "utility value*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "utility estimate*"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*"[Title/Abstract] OR "best worst	2,142,522

		scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Latinoamérica y el Caribe	5	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All	1,167,029

		Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	6	#03 AND #04 AND #05	31

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		16 de febrero de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Sin límites en el rango de tiempo.	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]	476,926
Intervención	2	Palbociclib[Mesh] OR Palbociclib [tiab] OR Ibrance [tiab] OR Palnibo [tiab] OR Perciclib [tiab] OR Pariterib [tiab]	1,842
	3	Fulvestrant[Mesh] OR Fulvestrant[tiab] OR Faslodex[tiab] OR Olvestran[tiab] OR Fuvescord[tiab] OR Favesan[tiab] OR Exeltrant[tiab]	3,892
	4	#02 AND #03	347
Desenlaces	5	((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*"[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab]))) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab]))) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*"[tiab]) AND ("mortgage debt*"[tiab]))) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab]))) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural	2,346,300

		Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*"[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh]))) OR ((((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab]))) OR ((((((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*"[tiab] OR "sex difference*"[tiab]))) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*"[tiab] OR "women role*"[tiab])) OR ("man role*"[tiab] OR "men role*"[tiab])) OR ("gender role*"[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp]))) OR (((((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0]))) OR (("Religion"[Mesh:NoExp]) OR (religi*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR	

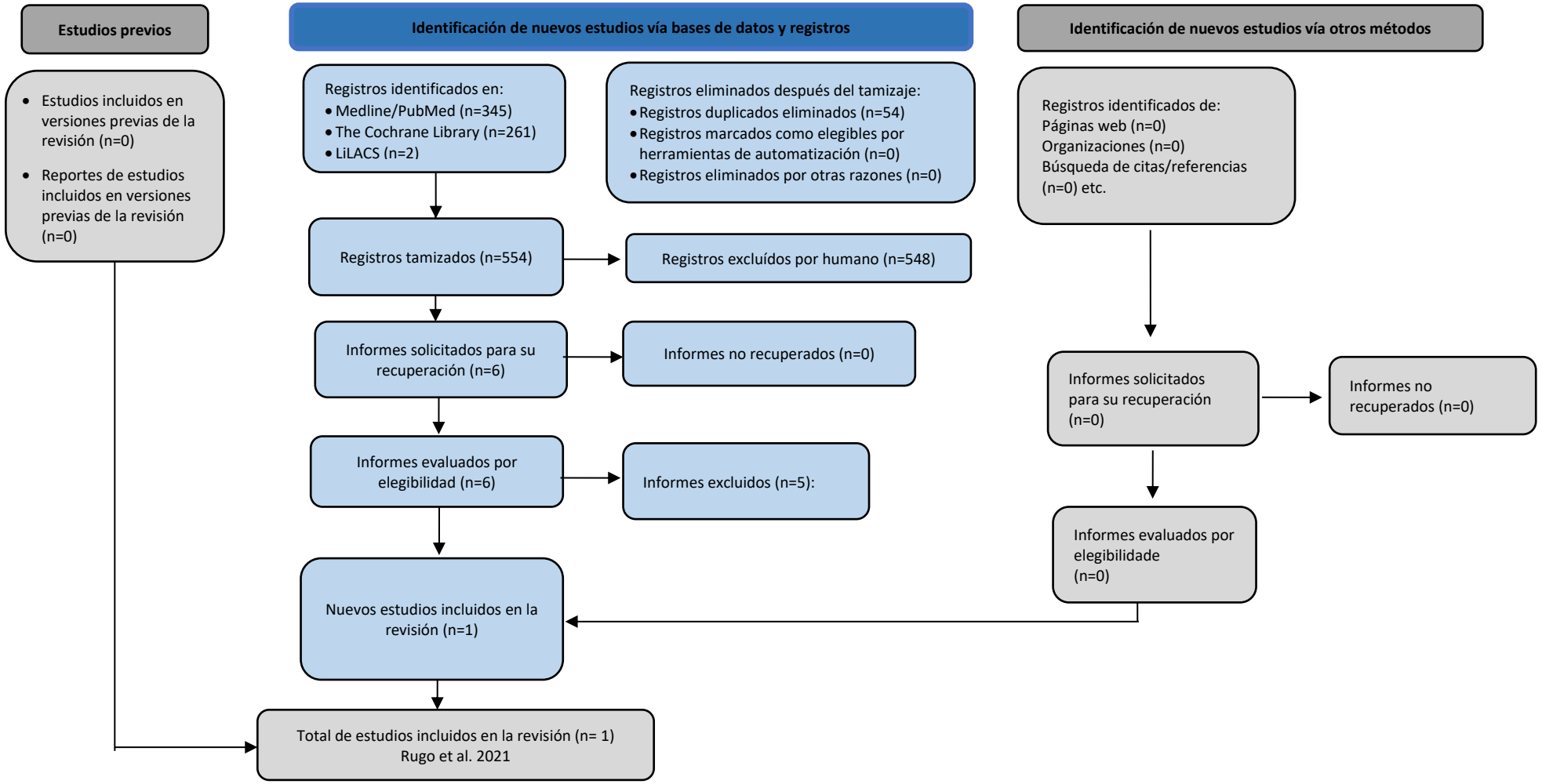
		(equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*"[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*"[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial	

		support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))	
Final	6	#01 AND #04 AND #05	13

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para costo-efectividad

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		16 de febrero de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Sin límite en el rango de tiempo	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]	476,926
Intervención	2	Palbociclib[Mesh] OR Palbociclib [tiab] OR Ibrance [tiab] OR Palnibo [tiab] OR Perciclib [tiab] OR Pariterib [tiab]	1,842
	3	Fulvestrant[Mesh] OR Fulvestrant[tiab] OR Faslodex[tiab] OR Olvestran[tiab] OR Fuvescord[tiab] OR Favesan[tiab] OR Exeltrant[tiab]	3,892
	4	#02 AND #03	347
Tipo de estudio	5	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	267,435
Final	6	#01 AND #04 AND #05	9

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	**Zhang et al. 2018** (17) **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510455/**	Todos estos network meta-análisis fueron excluidos porque tenían más limitaciones que el estudio de Rugo et al. 2021 (al cual si fue incluido en la presente ETS-EMC). Tanto los network meta-análisis como el estudio de Rugo et utilizaron los ECA PALOMA-3 y MONALEESA-3 para sus respectivos análisis. No obstante, solo el estudio de Rugo et al tomo medidas para mejorar la comparabilidad de los grupos. Los network meta-análisis no hicieron ajustes para mejorar la comparabilidad de los grupos ni evaluaron la transitividad de los estudios utilizados en el network meta-análisis. Por estos motivos, estos estudios no fueron incluidos en la presente ETS-EMC.
2	**Liu et al. 2020** (18) **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604373/**	
3	**Desnoyers et al. 2020** (19) **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861975/**	
4	**Leung et al. 2021** (20) **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34047239/**	
5	**Wang et al. 2023** (21) **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37026492/**	

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

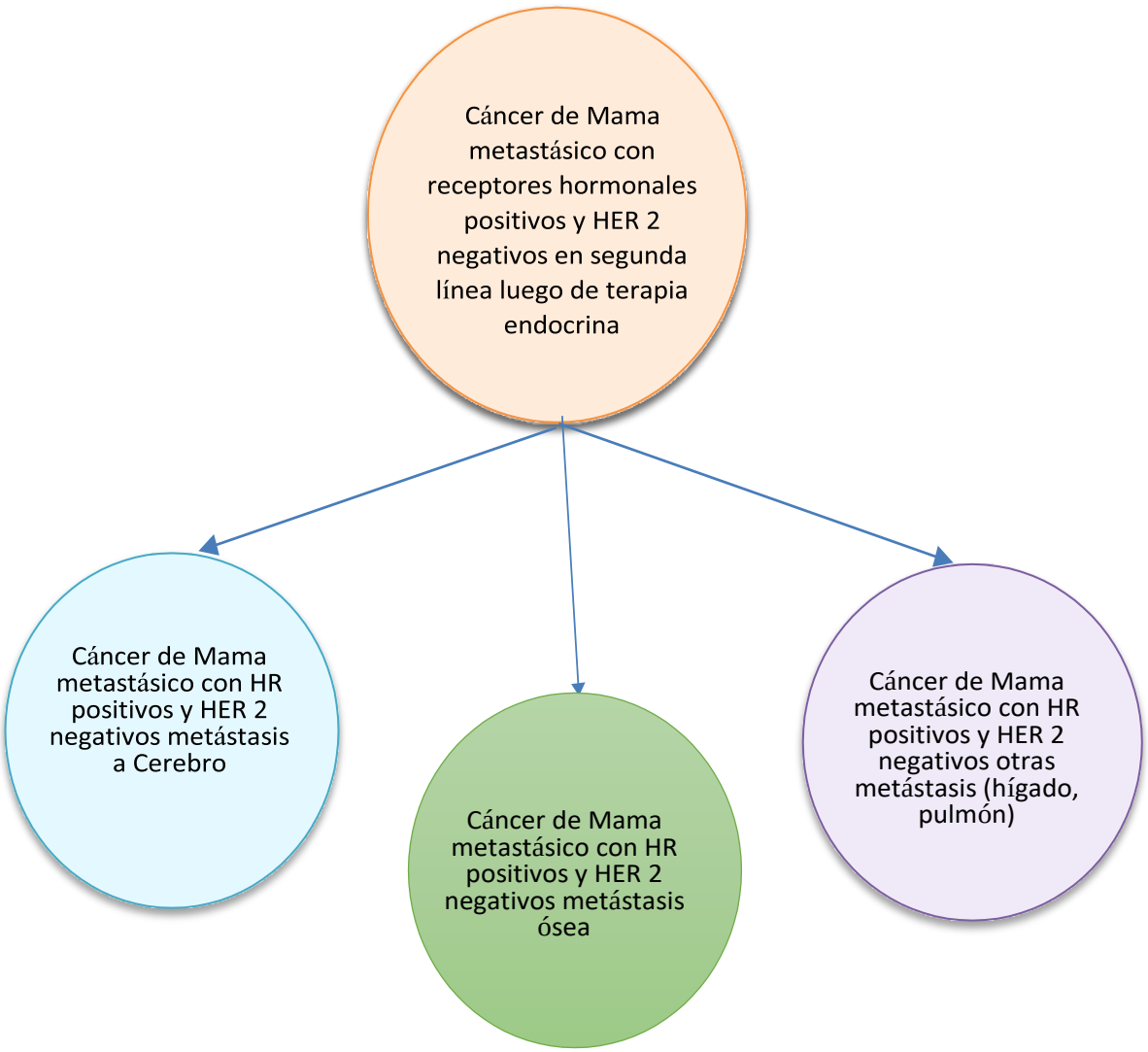
ANEXO 4a. Evaluación del riesgo de sesgo del estudio de Rugo et al. 2021 mediante la herramienta RoB 1 de Cochrane

Desenlace evaluado: Sobrevida Global

Criterios para la evaluación del riesgo de sesgo	Riesgo de sesgo y justificación
Sesgo de selección: Generación de la secuencia de aleatorización	**Baja** La secuencia de aleatorización de los estudios PALOMA-3 y MONALEESA-3 fue generada mediante tecnología de aleatorización interactiva. Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que, en este estudio, los grupos de comparación provienen de estudios distintos; por lo tanto, la aleatorización en cada estudio no aseguraría que los brazos de cada estudio son comparables entre sí. No obstante, el proceso de pareamiento y ajuste del estudio de Rugo et al. 2021 ayuda en cierta medida a la comparabilidad entre los grupos (algunas variables no pudieron ser controladas).
Sesgo de selección: Ocultamiento de la asignación de la intervención	**Media** Tanto los estudios PALOMA-3 como el MONALEESA-3 señalan que son estudios doble ciego; sin embargo, los protocolos no brindan información sobre las medidas para asegurar que la asignación de la intervención se mantenga oculta durante el desarrollo del estudio. Esto es relevante porque podría introducir riesgo de sesgo en ambos estudios y no podría determinarse en qué magnitud afectarían la comparación indirecta.
Sesgo de realización: Cegamiento de los participantes y el personal	**Media** Tanto los estudios PALOMA-3 como el MONALEESA-3 señalan que son estudios doble ciego; sin embargo, los protocolos no brindan información sobre las medidas para asegurar que el doble ciego se mantenga durante el desarrollo del estudio.
Sesgo de detección: Cegamiento de los evaluadores del desenlace	**Baja** Sin información sobre las medidas para asegurar que los evaluadores se mantuvieran ciegos durante el desarrollo del estudio. No obstante, dado que el desenlace de sobrevida global el riesgo de sesgo en la registro del evento de muerte es prácticamente nulo.
Sesgo de desgaste: Manejo de los datos de resultados incompletos	**Medio** La comparación indirecta no señala como se manejaron los datos incompletos por pérdida al seguimiento; por lo que no puede afirmarse que riesgo de sesgo fue minimizado.
Sesgo de notificación: Notificación selectiva de resultados	**Bajo** No se identificó notificación selectiva de los resultados.
Otras fuentes de sesgo	**Alto** • Dado que los brazos de estudio provienen de distintas fuentes (ie. MONALEESA3), es posible que los cuidados adicionales al tratamiento no estuviesen estandarizados entre los brazos de comparación. • A pesar del pareamiento y el ajuste estadístico, no fue posible controlar todas las variables importantes; lo cual resultaría en riesgo de sesgo y confusión residual. • El análisis de comparación indirecta fue financiada por Pfizer Inc. Lo cual introduce riesgo de sesgo a favor de la intervención con palbociclib (22).

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTO DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos totales por variante Clínica

Esquema: Palbociclib + Fulvestrant

PATOLOGIA								
	Cáncer de Mama con receptor hormonal positivo y HER2 negativo - Metástasis cerebro							
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO								
Procedimientos médicos								
Código	**Denominación**			**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**		**Costo total ponderado**
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN			13	100%	25.00		325.00
19100	BIOPSIA DE MAMA			1	30%	31.00		9.30
88521	INMUNOHISTOQUIMICA			1	30%	80.00		24.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)			13	100%	13.00		169.00
82565	CREATININA			13	100%	8.00		104.00
84520	UREA			13	100%	10.00		130.00
82040	ALBUMINA			13	100%	8.00		104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA			13	100%	13.00		169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA			13	100%	8.00		104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA			13	100%	8.00		104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS			13	100%	10.00		130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP			13	100%	10.00		130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO			13	100%	10.00		130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)			13	100%	11.00		143.00
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE			5	100%	425.00		2,125.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE			5	100%	425.00		2,125.00
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE			5	100%	425.00		2,125.00
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE			5	100%	339.00		1,695.00
70494	COPAGO RESONANCIA MAGNÉTICA CON CONTRASTE			1	10%	729.00		72.90
77263	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)			10	100%	1561.00		15,610.00
86996	ATENCIÓN MÉDICA AL DONANTE			1	2%	10.00		0.20
86895	SELECCIÓN AL DONANTE			1	2%	3.00		0.06
86902	GRUPO SANGUINEO (POSTULANTE+BOLSA+REMISIÓN+RECEPTOR)			1	2%	36.00		0.72
PQ001	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR PFC			1	2%	25.00		0.50
Subtotal								**25,529.68**
Medicamentos								
Código SISMED	**Principio activo**	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Presentación**	**Unidades**	**Porcentaje de indicación**	**Precio CATPREC**	**Precio total ponderado**
20296	Fulvestrant	250mg/5mL	INY	5mL	28	100%	337.28	9,443.84
	Ibrance (palbociclib)	125mg	TAB		274	100%	706.19	193,496.06
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	55%	7.00	19.25
05577	Epoetina alfa (eritropoyetina)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	3%	7.92	1.90
Subtotal								**202,961.05**
Total								**228,490.73**

PATOLOGIA	
	Cáncer de Mama con receptor hormonal positivo y HER2 negativo - Metástasis Ósea
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN	13	100%	25.00	325.00
19100	BIOPSIA DE MAMA	1	30%	31.00	9.30
88521	INMUNOHISTOQUIMICA	1	30%	80.00	24.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	13	100%	13.00	169.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	5	100%	339.00	1,695.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	5	100%	284.00	1,420.00
70494	COPAGO RESONANCIA MAGNÉTICA CON CONTRASTE	1	10%	729.00	72.90
77263	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	10	65%	1561.00	10,146.50
86996	ATENCIÓN MÉDICA AL DONANTE	1	2%	10.00	0.20
86895	SELECCIÓN AL DONANTE	1	2%	3.00	0.06
86902	GRUPO SANGUINEO(POSTULANTE+BOLSA+REMISIÓN+RECEPTOR)	1	2%	36.00	0.72
PQ001	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR PFC	1	2%	25.00	0.50
Subtotal					**21,486.18**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
20296	Fulvestrant	250mg/5mL	INY	5mL	28	100%	267.00	7,476.00
	Ibrance (palbociclib)	125mg	TAB		274	100%	706.19	193,496.06
06600	Ácido zoledrónico	4mg	INY		4	10%	8.81	3.52
42629	Calcio carbonato + vitamina D	500mg / 400UI	TAB		365	10%	1.13	41.25
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	55%	7.00	19.25
05577	Epoetina alfa (eritropoyetina)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	3%	7.92	1.90
Subtotal								**201,037.98**
Total								**222,524.16**

PATOLOGIA								
	Cáncer de Mama - Otras metástasis							
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO								
Procedimientos médicos								
Código	**Denominación**			**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**	
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN			13	100%	25.00	325.00	
19100	BIOPSIA DE MAMA			1	30%	31.00	9.30	
88521	INMUNOHISTOQUIMICA			1	30%	80.00	24.00	
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)			13	100%	13.00	169.00	
82565	CREATININA			13	100%	8.00	104.00	
84520	UREA			13	100%	10.00	130.00	
82040	ALBUMINA			13	100%	8.00	104.00	
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA			13	100%	13.00	169.00	
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA			13	100%	8.00	104.00	
84075	FOSFATASA ALCALINA			13	100%	8.00	104.00	
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS			13	100%	10.00	130.00	
84460	TRANSAMINASAS TGP			13	100%	10.00	130.00	
84450	TRANSAMINASAS TGO			13	100%	10.00	130.00	
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)			13	100%	11.00	143.00	
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE			5	100%	425.00	2,125.00	
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE			5	100%	425.00	2,125.00	
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE			5	100%	425.00	2,125.00	
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE			5	100%	339.00	1,695.00	
70494	COPAGO RESONANCIA MAGNÉTICA CON CONTRASTE			1	10%	729.00	72.90	
86996	ATENCIÓN MÉDICA AL DONANTE			1	2%	10.00	0.20	
86895	SELECCIÓN AL DONANTE			1	2%	3.00	0.06	
86902	GRUPO SANGUINEO(POSTULANTE+BOLSA+REMISIÓN+RECEPTOR)			1	2%	36.00	0.72	
PQ001	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR PFC			1	2%	25.00	0.50	
Subtotal							**9,919.68**	
Medicamentos								
Código SISMED	**Principio activo**	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Presentación**	**Unidades**	**Porcentaje de indicación**	**Precio CATPREC**	**Precio total ponderado**
20296	Fulvestrant	250mg/5mL	INY	5mL	28	100%	337.28	9,443.84
	Ibrance (palbociclib)	125mg	TAB		274	100%	706.19	193,496.06
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	55%	7.00	19.25
05577	Epoetina alfa (eritropoyetina)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	3%	7.92	1.90
Subtotal								**202,961.05**
Total								**212,880.73**

Esquema: Ribociclib + Fulvestrant

PATOLOGIA	
	Cáncer de Mama con receptor hormonal positivo y HER2 negativo – Metástasis Cerebro
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN	13	100%	25.00	325.00
19100	BIOPSIA DE MAMA	1	30%	31.00	9.30
88521	INMUNOHISTOQUIMICA	1	30%	80.00	24.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	13	100%	13.00	169.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	5	100%	339.00	1,695.00
70494	COPAGO RESONANCIA MAGNÉTICA CON CONTRASTE	1	10%	729.00	72.90
77263	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	10	100%	1561.00	15,610.00
Subtotal					**25,528.20**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
00028	Ribociclib	200mg	TAB		822	100%	230.97	189,857.34
20296	Fulvestrant	250mg/5mL	INY	5mL	28	100%	267.00	7,476.00
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	52%	7.00	18.17
05577	Epoetina alfa (eritropoyetina)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	3%	7.92	1.58
03515	Sulfametoxazol + trimetoprima	800mg+160mg	TAB		6	9%	0.06	0.03
Subtotal								**197,353.12**
Total								**222,881.32**

	Cáncer de Mama con receptor hormonal positivo y HER2 negativo - Metástasis Ósea
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN	13	100%	25.00	325.00
19100	BIOPSIA DE MAMA	1	30%	31.00	9.30
88521	INMUNOHISTOQUIMICA	1	30%	80.00	24.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	13	100%	13.00	169.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	5	100%	339.00	1,695.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	5	100%	284.00	1,420.00
70494	COPAGO RESONANCIA MAGNÉTICA CON CONTRASTE	1	10%	729.00	72.90
77263	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	10	65%	1561.00	10,146.50
Subtotal					**21,484.70**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
00028	Ribociclib	200mg	TAB		822	100%	230.97	189,857.34
20296	Fulvestrant	250mg/5mL	INY	5mL	28	100%	267.00	7,476.00
06600	Ácido zoledrónico	4mg	INY		4	10%	8.81	3.52
42629	Calcio carbonato + vitamina D	500mg / 400UI	TAB		365	10%	1.13	41.25
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	52%	7.00	18.17
05577	Epoetina alfa (eritropoyetina)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	3%	7.92	1.58
03515	Sulfametoxazol + trimetoprima	800mg+160mg	TAB		6	9%	0.06	0.03
Subtotal								**197,397.89**
Total								**218,882.59**

PATOLOGIA	
	Cáncer de Mama con receptor hormonal positivo y HER2 negativo - Otras metástasis
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	

Procedimientos médicos						
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**	
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN	13	100%	25.00	325.00	
19100	BIOPSIA DE MAMA	1	30%	31.00	9.30	
88521	INMUNOHISTOQUIMICA	1	30%	80.00	24.00	
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	13	100%	13.00	169.00	
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00	
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00	
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00	
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00	
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00	
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00	
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00	
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00	
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00	
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00	
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00	
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00	
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	425.00	2,125.00	
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	5	100%	339.00	1,695.00	
70494	COPAGO RESONANCIA MAGNÉTICA CON CONTRASTE	1	10%	729.00	72.90	
Subtotal					**9,918.20**	

Medicamentos								
Código SISMED	**Principio activo**	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Presentación**	**Unidades**	**Porcentaje de indicación**	**Precio CATPREC**	**Precio total ponderado**
00028	Ribociclib	200mg	TAB		822	100%	230.97	189,857.34
20296	Fulvestrant	250mg/5mL	INY	5mL	28	100%	267.00	7,476.00
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	52%	7.00	18.17
05577	Epoetina alfa (eritropoyetina)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	3%	7.92	1.58
03515	Sulfametoxazol + trimetoprima	800mg+160mg	TAB		6	9%	0.06	0.03
Subtotal								**197,353.12**
Total								**207,271.32**

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

N.º	Nombres y Apellidos	Profesión/Experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	José Alfredo ZAVALA LOAYZA	Médico, investigación epidemiológica,	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Responsable del estudio de costos de enfermedad	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médico especialista en materia oncológica	INEN	Integrante del Grupo de Trabajo
4	Milagros Rosmery ZAPATA SEQUEIROS	Médico especialista en gestión en salud	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
5	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Químico farmacéutico, especialista en farmacia clínica	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
6	Ricardo Jhon ESPINOZA LIPA	Médico especialista en gestión en salud	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo
7	Robert Jesús VILLACORTA CARRANZA	Médico especialista en materia oncológica	HNDAC	Integrante del Grupo de Trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
José Alfredo ZAVALA LOAYZA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefanny HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Milagros Rosmery ZAPATA SEQUEIROS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Ricardo Jhon ESPINOZA LIPA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Robert Jesús VILLACORTA CARRANZA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Gaby APAZA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
José Carlos REVILLA LÓPEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Víctor Alex PALACIOS CABREJOS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

PREGUNTA:

¿Debería usarse palbociclib + fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino, en comparación con usar ribociclib + fulvestrant?

Población:	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas (HR+); negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino*.
Intervención:	Palbociclib 125 mg. vía oral + fulvestrant según ficha técnica aprobada por DIGEMID† hasta la progresión‡ o enfermedad inaceptable.
Comparador:	Palbociclib + fulvestrant.
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	**Críticos:** • Sobrevida global. • Calidad de vida. • Eventos adversos serios.
Escenario / Contexto:	Establecimientos de salud del tercer nivel de atención del Perú
Perspectiva:	Sistema Público de Salud peruano
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

* Dentro de los 12 meses posteriores a completar la terapia adyuvante con inhibidores de aromatasa, o dentro del mes posterior a completar la terapia con inhibidor de aromatasa para la enfermedad avanzada o metastásica.

† Una cápsula de 125 mg única diaria administrada por vía oral durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados en los días 1, 15, 29 y una vez al mes luego de ello.

‡ Según criterios RECIST o progresión clínica.

EVALUACIÓN

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - **<u>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME</u>** - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).	De acuerdo con lo señalado en GPC internacionales, la población descrita en la PICO de la presente ETS-EMC cuenta con múltiples alternativas disponibles en el PNUME.	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?* - **Trivial** - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No sé	**Sobrevida Global (% de muertes)** Certeza muy baja, beneficio trivial (-38/1000 muertes) **Efecto deseable:** TRIVIAL	
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - **No sé**	El estudio incluido no reportó resultados que puedan ser clasificados como efectos indeseables: **Efecto indeseable:** NO SÉ.	
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - **Muy baja** - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	- La menor certeza de evidencia de los desenlaces evaluados es: muy baja. Por ende, **Certeza global de la evidencia**: MUY BAJA.	
Balance de efectos *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - **No favorece a la intervención ni al comparador** - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé	El balance de efecto determinado por el panel fue: **No favorece a la intervención ni al comprador.**	
Nivel de innovación - **TS no innovadora** - TS innovadora	El Panel acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología **no es innovadora.**	
Equidad *¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?* - Reducida - Probablemente reducida	El panel deliberó sobre los siguientes argumentos: Actualmente la tecnología sanitaria no está disponible y en el caso en que esté disponible no implicaría la	-

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- **Probablemente ningún impacto** - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé	implementación de un procedimiento o uso de alguna tecnología o barrera adicional. El impacto sobre la equidad se consideró: **Probablemente ningún impacto.**	
Recursos necesarios *¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?* - Costos extensos - Costos moderados - **Costos y ahorros mínimos** - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No sé	Luego de la exposición del estudio de costos con datos locales, el panel reconoce en votación la existencia de: **Costos y ahorros mínimos.**	
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - **Ningún estudio incluido**	No se hallaron estudios de costo-efectividad.	

RESUMEN DE JUICIOS

	Juicio						
Necesidad clínica		Existe alternativa				No existe alternativa	
Certeza de la evidencia	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	
Efectos deseables	No lo sé	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía
Efectos indeseables	No lo sé	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía
Balance de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación		TS no innovadora				TS innovadora	

	Juicio						
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

Redacción de la recomendación

a. Recomendación formulada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico; positivo para el receptor de hormonas; negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano, y progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino, el grupo de trabajo no recomienda el uso de palbociclib más fulvestrant **(recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja)**.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance no favorece la intervención ni al comparador	Dado que la evidencia no mostró diferencia en términos de sobrevida global y que no se encontraron estudios que compararan la calidad de vida u otros desenlaces de seguridad, el grupo de trabajo concluyó por mayoría simple que el balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	La certeza global de la evidencia evaluada se clasificó cómo muy baja, debido a que fue la certeza del desenlace de sobrevida global (único desenlace evaluado).
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando el desenlace crítico de sobrevida global y teniendo en cuenta que no se identificaron estudios que comparan los otros desenlaces críticos de la PICO (calidad de vida e incidencia de eventos adversos serios) entre PAL + FUL y RIB + FUL.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No hay estudios	No se halló evidencia sobre costo-efectividad de la tecnología sanitaria evaluada.